

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1916-1917

N° 3

SUR QUELQUES COMBINAISONS NOUVELLES
DE
L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE
AVEC LES PHÉNOLS

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1917

PAR

Pierre BOUCHEREAU

Pharmacien de première classe,
Ex-interne des Asiles de la Seine,
Lauréat de l'École supérieure de Paris (prix Laillet).

JURY { MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
SOMMELET, Agrégé.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1917



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1916-1917

N° 3

SUR QUELQUES COMBINAISONS NOUVELLES
DE
L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE
AVEC LES PHÉNOLS

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1917

PAR

Pierre BOUCHEREAU

Pharmacien de première classe,
Ex-interne des Asiles de la Seine,
Lauréat de l'École supérieure de Paris (prix Laillet).

JURY { MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
SOMMELET, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1917



PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER, Directeur, ✱, ① I.
BOURQUELOT, Assesseur, ✱, ① I.
G. DURSENT, Secrétaire, ① I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, O. ✱, ① I Botanique générale.
Membre de l'Institut.
VILLIERS, ✱, ① I Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✱, ① I Pharmacie galénique.
H. GAUTIER, ✱, ① I Chimie minérale.
RADAIS, ✱, ① I Cryptogamie.
BÉHAL, O. ✱, ① I Chimie organique.
PERROT, ✱, ① I Matière médicale.
COUTIÈRE, ✱, ① I Zoologie.
BERTHELOT, ① I Physique.
GRIMBERT, ✱, ① I Chimie biologique.
MOUREU, ✱, ① I Pharmacie chimique.
Membre de l'Institut.
LEBEAU, ① I Toxicologie.
DELÉPINE, ① I Hydrologie et Hygiène.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. ✱, ① I.

Professeur honoraire : M. BOUCHARDAT, O. ✱, ① I.

CHARGÉS DE COURS :

MM. GUERBET, ① I., Minéralogie.
HONNORAT, ① I., Législation et déontologie pharmaceutiques.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUERBET, ① I.	MM. GUÉRIN, ① I.
VALEUR, ✱, ① I.	LUTZ, ① I.
BOUGAULT, ① I.	GORIS, ① I.
SOMMELET, ① I.	LAUNOY.
DAMIENS.	HÉRISSEY, ① I.
TASSILLY, ① A.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ① I Chimie générale.
COUSIN, ① I Chimie analytique.
SOUÈGES, ① A. Micrographie.
MOURLOT, ① I Physique.
BARTHELAT, ✱, ① I Microbiologie.
JAVILLIER, ① I Travaux de 4^e année.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ① I.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX, ① I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉHAL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Hommage de respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Témoignage de vive gratitude
et de cordial dévouement.*

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'hexaméthylène tétramine par BOUTLEROW, nombreux ont été les travaux des chimistes sur cette base. En Allemagne, TOLLENS étudie sa préparation et ses propriétés; M. DELÉPINE en France prépare certains sels de l'hexaméthylène tétramine et donne la formule définitivement adoptée depuis lors.

Après quelques essais thérapeutiques en France par M. BARDET, la maison Schering lance l'urotropine dont le succès fut rapide et universel.

C'est en essayant la préparation de plusieurs dérivés de l'urotropine au début de 1913 que l'idée me vint d'une combinaison de l'hexaméthylène tétramine avec le phénol.

Après plusieurs tentatives assez fructueuses je fis part de mes résultats à M. TIFFENEAU, professeur agrégé à la Faculté de médecine, qui me donna de précieux conseils et m'encouragea à continuer l'étude des différentes combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les divers phénols, d'autant que les produits purifiés que j'obtenais différaient de ceux préparés par TOLLENS, comme on le verra plus loin.

J'avais d'abord opéré en faisant réagir l'ammoniaque sur un mélange de formol et de phénol, pensant peut-être même obtenir des produits différents de ceux décrits par TOLLENS, puis je remplaçai le mélange d'ammoniaque et de formol par une solution d'hexaméthylène tétramine qui me fournissait un produit beaucoup plus pur et cristallisant plus facilement.

Mais si comme MOSCHATOS et TOLLENS j'obtenais du triphénate en ajoutant du phénol aqueux à une solution d'hexaméthylène tétramine, en reprenant le triphénate par l'eau chaude pour le faire recristalliser, le corps obtenu n'était plus que du diphéuate cristallisant en longues aiguilles brillantes.

La formation du diphénate d'hexaméthylène tétramine qui sera décrit dans ce travail peut donc s'effectuer soit en partant du triphénate, soit directement en faisant réagir au bain-marie une dilution aqueuse de phénol avec une solution d'hexaméthylène tétramine.

Je démontrerai que la quantité de phénol en excès importe peu; à froid il se forme toujours un triphénate, à chaud un diphénate.

Le diphénate serait donc la combinaison vraiment stable, tandis que le triphénate résulterait de l'union d'une molécule de phénol au diphénate que l'eau dissocierait à chaud.

Dans l'étude que j'ai entreprise, je me suis spécialement occupé, chez les monophénols, des combinaisons à deux molécules de phénol comme étant les combinaisons stables à la chaleur et non encore décrites.

Cette dualité des combinaisons du phénol et de ses homologues avec l'hexaméthylène tétramine n'avait jamais été signalée. Toutefois, j'ai trouvé, dans la littérature des brevets, la description, par la maison HOFFMANN, LA ROCHE et C^{ie}, d'un di- et d'un trigaïacolate; mais c'est le seul exemple.

Les diphénolates homologues que j'ai préparés (dicrésolates, dinaphtolates, etc.) ont été obtenus en milieu alcoolique.

Une combinaison spéciale avec l'acide picrique montre qu'avec les dérivés du phénol à caractère acide il se forme des sels doubles.

Quant aux combinaisons avec les polyphénols étudiées successivement par MOSCHATOS et TOLLENS et GRISCHKEWITCH TROCHIMOWKY, j'ai pu constater qu'elles fournissaient des combinaisons variables mais nettement cristallisées.

Dans toutes ces combinaisons, il est un fait que je me suis attaché à démontrer et qui avait échappé aux auteurs précédents, c'est l'action de la chaleur sur ces diverses combinaisons.

MOSCHATOS et TOLLENS, à propos du triphénate, prétendaient que vers 125° ce corps était décomposé en ammoniacque, phénol et aldéhyde formique.

Or, à partir de cette température, il n'y a jamais décomposition en ces trois éléments, mais simplement départ d'ammoniacque s'accroissant à mesure que s'élève la température (avec quelques traces de phénol pour le triphénate), et cela non seulement avec le phénol, mais avec la plupart des phénols mono- ou polyvalents.

L'aldéhyde formique se fixe alors au phénol pour former un produit résineux.

Cette décomposition est d'autant plus remarquable que l'hexaméthylène tétramine, chauffée seule, se sublime partiellement en ne se décomposant que très faiblement et en dégageant non pas de l'ammoniaque mais des produits à odeur pyridique.

Cette réaction montre donc l'affinité très grande de l'aldéhyde formique pour les phénols et c'est sur elle qu'est basée l'obtention des produits de condensation de l'aldéhyde formique et des phénols au moyen de l'hexaméthylène tétramine à sec que j'exposerai dans la seconde partie de ce travail, réaction qui m'a fourni, notamment avec le phénol ordinaire, une résine artificielle analogue au copal.

Mais si ce dégagement d'ammoniaque par la chaleur se produit facilement avec les combinaisons mono- et polyphénoliques, il fait complètement défaut dans les combinaisons avec les acides phénols. Dans les combinaisons avec l'acide salicylique et l'acide gallique que j'ai étudiées, il n'y a à la chaleur aucun départ d'ammoniaque, mais un dégagement de produits à odeur pyridique comme avec l'hexaméthylène tétramine seule.

Les combinaisons acides phénols ne s'obtiennent, comme je le démontrerai, que dans certaines conditions de dissolvant et de température, car elles sont transformées facilement en sels doubles d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine en milieu aqueux et à chaud.

Il m'a été impossible, étant données les circonstances actuelles, de poursuivre d'une façon régulière les essais de toxicité et d'activité antiseptique des diverses combinaisons de l'hexaméthylène amine et des crésols et de compléter ceux que j'avais obtenus pour le diphénate. J'ai cependant pu établir, pour ce dernier, que son pouvoir antiseptique est, à poids égal, deux fois plus grand que celui du phénol qu'il contient.

Je suis heureux de pouvoir, en terminant, exprimer à M. TIFFE-NEAU ma profonde reconnaissance et lui adresser mes plus vifs remerciements pour son intervention et ses conseils au cours de ce travail.

PLAN

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les monophénols.

HISTORIQUE.

§ 1. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec le phénol et ses dérivés.

- a) Étude du diphenate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, réactions, analyse, applications thérapeutiques : son action antiseptique.
- b) Picrate double d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.
- c) Diparachlorophénate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.

§ 2. — Combinaisons avec les crésols.

- a) Diorthocrésolate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.
- b) Dimétacrésolate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.
- c) Diparacrésolate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.

§ 3. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les naphthols.

- a) Dinaphtolate a — d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.
- b) Dinaphtolate b — d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.

§ 4. — Combinaisons avec l'eugénol et l'isoeugénol.

- a) Dieugénate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.
- b) Diisoeugénate d'hexaméthylène tétramine.
Préparation, propriétés, analyse.

5. — Combinaison avec le gaiacol : digoiacolate d'hexaméthylène tétramine.

Sa préparation au moyen de l'alcool comme solvant.
Propriétés.

CHAPITRE II. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les polyphénols et les acides phénols.

HISTORIQUE.

§ 1. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les diphénoles.

- a) Avec la résorcine.
Préparation, propriétés, analyse.
- b) Avec l'hydroquinone.
Préparation, propriétés, analyse.
- c) Avec la pyrocatechine.
Préparation, propriétés, analyse.

§ 2. — Combinaisons avec les triphénols.

- a) Combinaison de l'hexaméthylène tétramine avec le pyrogallol.
Préparation, propriétés, analyse.

§ 3. — Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les acides-phénols.

- a) Combinaison avec l'acide salicylique.
Préparation : formation de sel double ou simple suivant le mode d'opération. Propriétés, analyse.
- b) Combinaison avec l'acide gallique.
Préparation, propriétés, analyse.

DEUXIÈME PARTIE

Produits de condensation à sec de l'hexaméthylène tétramine avec les phénols.

HISTORIQUE.

§ 1. — Condensation sèche de l'hexaméthylène tétramine avec le phénol.

- a) Mode opératoire.
- b) Produit de cette réaction.
Résine artificielle, ses propriétés.

§ 2. — Condensation avec les autres phénols : crésols, même polyphénols, résorcine et pyrogallol.

CONCLUSIONS.

SUR QUELQUES COMBINAISONS NOUVELLES
DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE
AVEC LES PHÉNOLS

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

COMBINAISONS DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE
AVEC LES MONOPHÉNOLS

Historique. — MM. H. MOSCHATOS et B. TOLLENS ont, dans un mémoire publié en 1892 (1), décrit plusieurs combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les phénols.

Ces combinaisons, pour la plupart, ont été obtenues par eux en faisant réagir à froid des solutions aqueuses des divers phénols et de la base.

La combinaison phénol et hexaméthylène tétramine, à laquelle ils attribuent la formule $C^6H^{12}N^4O^4$, se présente en fines aiguilles solubles dans l'eau, se décomposant vers 115-124°, ou lorsqu'on la chauffe avec l'acide sulfurique, en donnant comme produits de distillation de l'ammoniaque, du phénol et de l'aldéhyde formique.

MOSCHATOS et TOLLENS n'ont rien obtenu avec d'autres phénols, tels que les crésols, gaïacol et thymol.

Par contre, ils ont signalé, avec l'eugénol, une combinaison de

(1) *Liebig's Annalen der Chemie*, t. CCLXXII, p. 271.

formule $C^6H^{12}N^4C^{10}H^{12}O^3$ formant des cristaux fusibles vers 80-85° et insolubles dans l'eau. C'est un monophénate de base.

La combinaison avec l'acide picrique, qu'ils ont obtenue en faisant réagir à chaud 6 grammes d'hexaméthylène amine et 4 grammes d'acide picrique, se présente en aiguilles solubles dans l'eau et l'alcool, de formule $C^6H^{12}N^4C^5H^3OH(NO^3)^3$. C'est également un monophénate.]

Quant aux combinaisons qu'ils ont obtenues avec les polyphénols, il en sera fait mention dans le chapitre consacré aux polyphénols.

En 1908, la maison HOFFMANN, LA ROCHE et C^{ie} a breveté (1) un trigaiacolate et un digaiacolate d'hexaméthylène tétramine.

Le trigaiacolate, ainsi décrit, est obtenu en ajoutant du gaiacol à une solution concentrée d'hexaméthylène tétramine ou encore en ajoutant du formol à une solution ammoniacale de gaiacol. On fait le mélange à chaud, et, par refroidissement, il se forme de longues aiguilles brillantes.

On obtient également le même produit en chauffant directement le gaiacol et l'hexaméthylène amine.

Ce composé serait soluble dans 25 parties d'eau et fondrait vers 95°.

Quant au digaiacolate, il s'obtiendrait par les mêmes procédés, en employant deux molécules de gaiacol pour une d'hexaméthylène tétramine.

Ce produit est le seul diphénate décrit dans la littérature.

En définitive, quand j'ai entrepris ce travail, il n'existait, à l'exception de ce digaiacolate, aucun diphénate d'hexaméthylène tétramine, ni pour les phénols à fonction simple, ni même pour la plupart des phénols à fonctions complexes.

§ 1. — *Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec le phénol et ses dérivés.*

a) **Diphénate d'hexaméthylène tétramine.**

$C^6H^{12}N^4(C^6H^5OH)^2$ P.M. 328

Préparation. — La préparation de ce composé peut s'effectuer : soit par action de l'ammoniaque et du formol sur le phénol,

(1) Brevet 220.267, *add.* 223-924.

soit par combinaison directe du phénol et de l'hexaméthylène tétramine.

1° *Action de l'ammoniaque sur un mélange de phénol et de formol étendu d'eau.*

On verse une partie du phénol étendu de deux fois son poids d'eau dans deux parties de formol, on agite, et l'on ajoute par fraction deux parties d'ammoniaque à 22°. Le liquide s'échauffe, et, par refroidissement, on obtient un produit souillé qui, la plupart du temps, est un triphénate ou un mélange des deux.

Pour avoir du diphénate pur, on le fait recristalliser au bain-marie.

2° *Par combinaison de l'hexaméthylène tétramine et du phénol.*

a) *Obtention directe.* — On fait réagir au bain-marie une solution aqueuse au 1/3 d'hexaméthylène amine (65 grammes) sur du phénol (90 grammes) en dilution au 1/5 dans l'eau. Par refroidissement, le diphénate cristallise.

b) *Préparation du triphénate et transformation en diphénate.* —

Si l'on ajoute, à froid, à une solution concentrée d'hexaméthylène tétramine du phénol en excès, soit dans la proportion indiquée par TOLLENS, soit encore en plus grand excès : par exemple, 7 grammes de phénol pour 2 gr. 80 d'hexaméthylène tétramine, on obtient un précipité de fines aiguilles soyeuses. Ces aiguilles renferment trois molécules de phénol, quel que soit l'excès de phénol employé. Il n'y a donc pas formation possible de tétraphénate correspondant aux quatre atomes d'azote de l'hexaméthylène tétramine.

Si l'on fait dissoudre à chaud, au bain-marie, dans sept à huit parties d'eau, ces aiguilles à trois molécules de phénol, les cristaux en longues aiguilles qui se déposent par refroidissement renferment toujours deux molécules de phénol.

C'est donc uniquement l'influence de la température qui, dans la cristallisation, intervient pour l'obtention du di- ou du triphénate d'hexaméthylène tétramine.

J'ai fait à ce sujet une série d'expériences avec des quantités variables de phénol en excès. J'ai même été jusqu'à faire réagir 9 grammes de phénol sur 2 gr. 80 d'hexaméthylène amine dissoute ; le précipité volumineux formé, dissous dans l'eau chaude, n'a donné, après cristallisation, qu'un diphénate d'hexaméthylène tétramine.

Le diphénate est donc le seul composé qui soit stable à chaud.

On peut, d'ailleurs, obtenir le triphénate en ajoutant du phénol à une solution de diphénate d'hexaméthylène tétramine.

Il en résulte donc que c'est le diphénate qui prend naissance à chaud, tandis que le triphénate se forme à froid, quelle que soit la quantité de phénol en excès employée.

Nota. — Il y a lieu de remarquer que le diphénate d'hexaméthylène tétramine ne s'obtient bien qu'avec du phénol pur.

Propriétés chimiques du diphénate. — Le diphénate d'hexaméthylène tétramine se présente sous forme d'aiguilles brillantes, solubles dans seize parties d'eau froide, quatre parties d'eau bouillante, dans son poids d'alcool à 90°, insolubles dans l'éther anhydre, solubles dans l'acétone et la glycérine.

Le diphénate fond vers 170°, mais il se ramollit un peu avant cette température.

Le fait intéressant dans cette action de la chaleur, c'est la perte d'ammoniaque qui commence à s'effectuer à partir de 125° environ et qui s'accroît jusqu'à l'ébullition, où elle devient complète.

Pendant ce temps, on ne constate pas de dégagement d'aldéhyde formique et de phénol.

Je reparlerai de ce phénomène à propos de la distillation sèche du diphénate.

Action des acides. — Le diphénate est décomposé par l'acide sulfurique concentré, qui réagit violemment pour former de l'acide phénolsulfurique et du sulfate d'hexaméthylène tétramine; avec l'acide azotique concentré, réaction également violente avec formation de nitrate d'hexaméthylène et de dérivés nitrés du phénol.

HCl pur décompose le diphénate en phénol et chlorhydrate d'hexaméthylène tétramine.

Les acides dilués mettent tous le phénol en liberté et font dégager de l'aldéhyde formique par suite de la facile décomposition par hydrolyse de l'hexaméthylène tétramine en aldéhyde formique et ammoniaque avec formation de sel ammoniacal de l'acide.

Action des alcalis. — Les alcalis purs ou dilués forment du phénate de la base correspondante, mais en aucun cas, même à chaud, il n'y a décomposition de l'hexaméthylène amine en ammoniaque et formol.

Action de l'iode. — L'iode en solution alcoolique récente ou en solution aqueuse iodurée réagit directement sur le diphénate en solution alcoolique à 60° à la température du bain-marie.

Le composé qui se dépose par cristallisation se présente en aiguilles blanches se colorant légèrement en vert à la lumière, solubles dans l'eau et l'alcool et donnant nettement les réactions de l'iode avec HCl et l'hypochlorite de Na en présence du chloroforme.

Réactions d'identité. — Le perchlorure de fer en solution très étendue colore la solution de diphénate en vert.

Avec l'eau bromée, on obtient un précipité de tribromophénol. Un excès d'eau bromée après filtration pour séparer le tribromophénol formé donne lentement un précipité rougeâtre de tétrabromure d'hexaméthylène tétramine.

Une solution de diphénate additionnée de quelques gouttes d'acide sulfurique réduit à l'ébullition la solution de nitrate d'argent, ou colore à froid la fuchsine décolorée par le bisulfite, par suite de la mise en liberté d'aldéhyde formique.

Analyse. — *a)* Le dosage acidimétrique de l'hexaméthylène tétramine du diphénate d'hexaméthylène tétramine en présence de l'hélianthine ne donne pas de résultats aussi satisfaisants que le dosage volumétrique du phénol du diphénate.

b) Dosage du phénol du diphénate par formation de tribromophénol. — Ce procédé consiste à décomposer KBr par l'hypochlorite de Na en présence de HCl dilué, dans une solution très étendue de diphénate d'hexaméthylène tétramine; il y a formation de tribromophénate blanc et le terme de la réaction est indiqué par l'apparition d'une légère coloration jaune.

On opère comparativement à une solution de phénol contenant 1 gramme de phénol absolu sec pour 1.000 cm³ d'eau distillée

Mode opératoire. — On prend 25 cm³ de cette solution à 1 p. 1.000. On y ajoute 10 cm³ d'acide chlorhydrique dilué au 1/10 et 4 à 5 cm³ d'une solution de KBr au 1/5. On verse alors à l'aide de la burette de Mohr le soluté d'hypochlorite de Na dilué au 1/2 par fractions jusqu'à légère coloration jaune persistante.

Soit *n* cm³ de soluté d'hypochlorite nécessaires pour la mise en liberté du brome absorbé sous forme de tribromophénol.

On répète la même opération en prenant 1 gr. de diphénate d'hexaméthylène tétramine.

Résultats :

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en phénol.	0,01425
Pour 1 gr., $1 \times 0,01425 \times 40$	0,57

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^4_2C^6H^5OH$.
57	57,3

Étude des produits de distillation du diphénate d'hexaméthylène tétramine. — On prend du diphénate bien sec que l'on place dans une cornue ou un ballon à distillation fractionnée. Ce dernier est préférable, car, avec la cornue, une certaine quantité de diphénate vient se condenser sur les parois du col de la cornue.

On chauffe directement à feu nu ou au bain de sable, mais progressivement ; vers 160°, le diphénate se ramollit et fond nettement vers 170° ; à ce moment un dégagement assez intense se produit, des gouttelettes d'eau se condensent dans le ballon réfrigérant en même temps que de l'ammoniaque distille.

Lorsque l'ébullition se produit, le dégagement gazeux continue et le produit prend une coloration jaunâtre. Il faut alors ralentir le feu ; on peut même le retirer complètement, car la réaction se poursuit comme en témoigne le bouillonnement qui continue à se produire dans la masse.

Si l'on continue à chauffer jusqu'à cessation du dégagement gazeux, on constate que le produit charbonne en même temps que la masse se boursoufle. On arrête alors le feu. Le résidu est constitué par une masse spongieuse insoluble dans tous les réactifs.

Si, au contraire, on ne chauffe pas trop longtemps, il se forme un homogène translucide soluble en partie dans un mélange d'alcool et d'éther à chaud. L'évaporation de cette solution éthéro-alcoolique laisse une masse résineuse jaune.

Titration de l'ammoniaque distillée. — Ce dosage de l'ammoniaque peut donner une indication utile sur le phénomène de condensation qui se produit à chaud entre le phénol et l'hexaméthylène tétramine avec formation de résine transparente.

On prend 1 gramme de diphénate sec que l'on introduit dans

un ballon à distillation fractionnée dont le tube latéral débouche dans un flacon de WOLF contenant 20 cm³ d'HCl normal titré. L'ammoniaque dégagée par chauffage à 180-190° du diphénate d'hexaméthylène tétramine donne du chlorhydrate d'ammonium, l'excès de l'acide non combiné est titré au moyen de la baryte.

Résultats :

Substance. 4 gr.
HCl combiné, 4 cm³ 5, soit $4,5 \times 0,0365$ 0,0340

d'où

En NH³, $\frac{36,5}{17} = \frac{0,054}{x}$, soit. 0,0251

En centièmes :

Diphénate, 100 gr. donnent en NH³. 2,51

Dans cette réaction de distillation, pour que la totalité de l'azote de l'hexaméthylène tétramine soit transformée en ammoniaque, il faudrait employer douze molécules de phénol pour une d'hexaméthylène tétramine, suivant l'équation :



Or, le diphénate d'hexaméthylène tétramine fournit six fois moins de phénol que la quantité théorique.

Si l'on calcule la quantité d'ammoniaque libérée d'après la formule ci-dessus, on a :

En NH³ :

Trouvé pour 1 gr.
0,0251

Calculé pour 1 gr. diphénate.
0,034

Il y a lieu de remarquer que les résultats du dosage d'ammoniaque sont variables suivant que l'on prolonge plus ou moins l'action de la chaleur.

Si l'on maintient la température à 180-190°, c'est-à-dire si lorsque le bouillonnement commence à se produire on retire le feu, il y a seulement dégagement d'ammoniaque; mais si l'on augmente la température, de façon à décomposer l'hexaméthylène tétramine qui n'est pas entrée en réaction pendant la condensation du phénol et du formol, on constate que la quantité d'HCl entrée en combinaison est plus élevée.

Ainsi, en poussant la distillation jusqu'à ce que le produit commence à charbonner, on a :

HCl combiné, $3 \text{ cm}^3 \times 0,0365$ 0,124

d'où

Exprimé en NH_3 , $\frac{36,5}{47} = \frac{0,124}{x}$, soit. 0,057

L'hexaméthylène tétramine, dans ces conditions de température, a fourni vraisemblablement des bases pyridiques qui se sont combinées à HCl.

Applications thérapeutiques. Action antiseptique. — Il importe de signaler une propriété intéressante du diphénate. C'est son absence de causticité, quoique le noyau phénolique ne soit en rien modifié. L'emploi du phénol est limité par suite de cette action caustique énergique. Le diphénate, au contraire, peut séjourner sur une muqueuse sans produire de brûlures. Quelques parcelles de diphénate déposées sur la langue ne laissent qu'une sensation chaude sucrée sans traces de brûlure.

Il peut donc être manipulé sans précaution, beaucoup plus facilement que les crésols, gaïacol, qui ne sont pas dépourvus de causticité.

La toxicité du diphénate par rapport au phénol est théoriquement au moins deux fois inférieure. Sa composition chimique montre déjà qu'il ne contient que 57 p. 100 de phénol. D'autre part, des essais sur des lapins ont montré que l'on pouvait administrer par voie hypodermique, sans que l'animal ne manifestât aucun trouble, 0 gr. 35 à 0 gr. 40 par kilogramme d'animal. La même dose de phénol produit de l'hypothermie.

Il est à remarquer que le diphénate d'hexaméthylène tétramine, même en solution concentrée, ne coagule que très faiblement les matières albuminoïdes. Cette coagulation est nulle si la solution de diphénate est faite dans du sérum physiologique.

L'action antiseptique établie comparativement au phénol sur les principales espèces bactériennes a montré que le diphénate a une activité antiseptique deux fois plus forte que le phénol qu'il renferme.

Il est possible que ce renforcement du pouvoir antiseptique soit dû à l'hexaméthylène tétramine, qui, dans plusieurs expériences, s'est montrée seule, un antiseptique assez puissant.

b) Picrate double d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.

Préparation. — En employant les proportions indiquées par TOLLENS : 6 grammes d'hexaméthylène amine et 4 grammes d'acide picrique solubilisés à chaud dans douze à quinze parties d'eau, on obtient, par refroidissement, un produit cristallisé en aiguilles jaunes. Or, la quantité de produit recueilli atteint à peine 4 gr. 75, rendement bien faible étant donnée la solubilité restreinte du picrate, sur 10 grammes de produit entrant en réaction.

De plus, on perçoit nettement, lors de l'addition de l'hexaméthylène tétramine à la solution chaude d'acide picrique, une odeur nette de formol.

J'ai repris cette réaction en dissolvant à chaud 4 gr. 60 d'acide picrique dans douze à quinze fois son poids d'eau et ajoutant 1 gr. 45 d'hexaméthylène amine dissoute dans son poids d'eau. J'ai obtenu par refroidissement de premier jet 5 gr. 25 de belles aiguilles jaunes.

Dans cette réaction, il y a décomposition partielle de l'hexaméthylène tétramine avec mise en liberté d'aldéhyde formique, tandis que l'ammoniaque se combine à l'acide picrique.

Comme solution résiduelle, on a 60 cm³ environ. Or, la solubilité de ce composé est à peu près de 1 pour 75 parties d'eau. Évaporée, cette solution laisse cristalliser des aiguilles jaunes identiques aux premières. On arrive ainsi presque au rendement théorique.

Si l'on traite cette combinaison par la soude à froid, on perçoit nettement une odeur ammoniacale, réaction qui ne se produirait pas si c'était une combinaison d'hexaméthylène tétramine seule avec l'acide picrique, car même à chaud les alcalis ne décomposent pas l'hexaméthylène tétramine. Il y a donc formation d'un picrate double d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.

La présence de cette dernière est facile à mettre en évidence en chauffant une solution aqueuse de picrate avec quelques gouttes d'acide sulfurique. On perçoit nettement l'odeur de formol mis en liberté par dédoublement de l'hexaméthylène tétramine.

Propriétés. — Ce picrate est soluble dans environ 75 parties d'eau froide, plus soluble à chaud, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther anhydre.

Il fond vers 190-200°, mais laisse dégager de l'ammoniaque à partir de 150-160° comme le fait le diphénate.

Il fond nettement avant de se décomposer, ce que ne fait pas le picrate d'ammonium, et laisse dégager à une température supérieure à son point de fusion d'abondantes vapeurs rutilantes.

Comme tous les picrates, il est explosif mais plus maniable même que le picrate d'ammonium.

Analyse. — 1° *Dosage de l'ammoniaque.* — L'ammoniaque libérée au moyen de la soude est recueillie par distillation dans HCl normal, dont on titre l'excès au moyen de la baryte.

Substance	1 gr.
Trouvé en NH ³	0,045

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour (C ⁶ H ² (NO ²) ³ ONH ⁴) ² (CH ³) ⁶ N ⁴ . P. M. 632.
4,5	5,3

2° *Dosage pondéral de l'acide picrique.*

L'acide picrique étant peu soluble dans l'eau, on le précipite du picrate au moyen de l'acide chlorhydrique, et l'on tient compte et de la solution résiduelle et de la solubilité dans l'eau de l'acide picrique.

On fait dissoudre 0 gr. 50 de picrate dans 10 grammes d'eau chaude, on ajoute 1 gr. HCl concentré et, par refroidissement, on obtient de belles paillettes d'acide picrique qu'on recueille et qu'on sèche.

On a comme solution résiduelle 7 centimètres cubes.

Substance.	0,50
Trouvé en acide picrique	0,35
Pour 1 gr.	0,70

En centièmes :

Trouvé.	Calculé pour (C ⁶ H ² (NO ²) ³ ONH ⁴) ² (CH ³) ⁶ N ⁴ . P. M. 632.
70	72,4

Nota. — Le picrate d'hexaméthylène tétramine s'obtiendrait en mélangeant à froid des solutions alcooliques d'hexaméthylène tétramine et d'acide picrique. On obtient dans ces conditions un précipité formé de très fines aiguilles jaunes de formule

$(\text{CH}_3)_6\text{N}^4\text{C}^6\text{H}^2(\text{NO}_2)_2\text{OH}$ qui traitées par l'eau chaude donnent le picrate double d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.

Je reparlerai de cette question des sels doubles d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine à propos des combinaisons des acides phénols avec l'hexaméthylène tétramine.

La combinaison avec le nitrosophénol est très instable et n'a pu être étudiée.

c) **Di. p. chlorophénate d'hexaméthylène tétramine.**

Ce composé a été obtenu en faisant réagir à chaud en milieu alcoolique deux molécules de paramonochlorophénol et une d'hexaméthylène tétramine.

Ce produit se présente sous forme de longues aiguilles très solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau qui les dissocie.

Analyse. — L'analyse a consisté dans le dosage du chlorophénol par le même procédé que pour le diphénate :

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en p. chlorophénol	0,015
Pour 1 gr., $1 \times 0,015 \times 0,40$	0,60
Soit en centièmes :	

Trouvé.	Calculé en $\text{C}^6\text{H}^3\text{N}^4\text{C}^2\text{H}^4\text{ClOH}$. P. M. 362,5.
60	62

§ 2. — **Combinaisons avec les crésols.**

a) **Diorthocrésolate d'hexaméthylène tétramine.**



Préparation. — On fait réagir à chaud dans deux fois leur poids d'alcool à 80° deux molécules d'orthocrésol et une d'hexaméthylène tétramine. On évapore au bain-marie jusqu'à cristallisation.

Propriétés. — Ce composé se présente sous forme de petits cristaux solubles dans 28 parties d'eau, qui les dissocie, plus solubles à chaud, très solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther anhydre.

Il fond vers 110° en laissant dégager de l'ammoniaque à une température plus élevée pour la perdre totalement à la température d'ébullition.

Mêmes réactions que pour le diphénate d'hexaméthylène tétramine avec le perchlorure de fer, l'eau bromée, etc.

Analyse. — Dosage de l'orthocrésol par formation de tribromocrésol. Même procédé que pour le diphénate.

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en O-crésol.	0,01475
Pour 1 gr., $1 \times 0,01475 \times 40$	0,59
En centièmes :	
Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^2C^6H^4CH^3OH$.
59	60,6

b) **Di. m. crésolate d'hexaméthylène tétramine.**

On opère comme pour l'orthocrésol.

Ce produit cristallise en belles aiguilles solubles dans 23 parties d'eau à froid, très solubles dans l'alcool. Il fond vers 100-102° et se comporte comme l'orthocrésol sous l'action de la chaleur.

Analyse. — Dosage du m. crésol par formation de m. tribromocrésol.

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en m. crésol.	0,0145
Pour 1 gr., $1 \times 0,0145 \times 40$	0,58
En centièmes :	
Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^2C^6H^4CH^3OH$.
58	60,6

c) **Di. p. crésolate d'hexaméthylène tétramine.**

Obtenu par le même procédé que pour l'ortho.

Ce composé se présente sous forme de cristaux prismatiques solubles dans 25 parties d'eau froide qui les dissocie, très solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther anhydre.

Il fond vers 90-95° et perd à la température d'ébullition de l'ammoniaque pour se transformer comme ses isomères en un produit résineux jaune.

Analyse. — *Dosage du p. crésol. Procédé employé pour le diphénate.*

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en p. crésol	0,0148
Pour 1 gr., $1 \times 0,0148 \times 40$	0,59

En centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^42C^6H^4CH^3OH$.
59,2	60,6

§ 3. — *Combinaisons avec les naphthols.*



Préparation. — Les dinaphtolates d'hexaméthylène tétramine se préparent de la même façon que les dicrésolates, c'est-à-dire par mélange en solution alcoolique à chaud.

a) Le dinaphtolate α forme un produit brunâtre mal cristallisé, qui fond vers 104-105° pour se décomposer vers 110°. Très soluble dans l'alcool, presque insoluble dans l'eau froide, il est dissocié par l'eau chaude.

Analyse. — *Dosage du naphtol α .*

On prend 0 gr. 50 de dinaphtolate α qu'on dissout à chaud dans 50 centimètres cubes d'eau acidulée avec 5 à 6 gouttes d'acide chlorhydrique. Le naphtol α précipite par refroidissement. On le recueille, on sèche et on pèse, et on tient compte de sa presque insolubilité dans l'eau.

Substance	0,50
Trouvé en naphtol α	0,32

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $(CH^3)^6N^42C^6H^7OH$.
64	67,2

b) Le dinaphtolate β cristallise en aiguilles légèrement rosées, presque insolubles dans l'eau froide, dissociées par l'eau chaude, très solubles dans l'alcool.

Il ne fond pas comme le dinaphtolate α et se décompose vers 95-98°.

Analyse. — *Dosage pondéral du naphtol β , même procédé que pour le naphtol α .*

Substance	0,50
Trouvé en naphtol β	0,325
Pour 1 gr.	0,65

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^42C^{10}H^7OH$.
65	67,2

§ 4. — *Combinaisons avec l'eugénol et l'isoeugénol.*

a) *Dieugénate d'hexaméthylène tétramine.*



Préparation. — Ce composé peut être obtenu soit en partant de l'eugénol sur lequel on fait réagir à chaud une solution alcoolique au 1/4 d'hexaméthylène tétramine, soit en partant de l'essence de girofle.

Le rendement est meilleur en employant comme dissolvant de l'alcool à 60°.

J'ai dans ces conditions obtenu en partant de 10 grammes d'eugénol et 4 grammes d'hexaméthylène tétramine, 13 gr. 60 de produit bien cristallisé avec 4 à 5 centimètres cubes de soluté résiduel.

Propriétés. — Ce dieugénate se présente en prismes bien cristallisés solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, insolubles dans l'eau qui les dissocie à chaud.

Il fond vers 85-88°, perd également de l'ammoniaque à la température d'ébullition pour se transformer en un produit résineux d'odeur de violette.

Ce dieugénate traité par la potasse alcoolique à chaud se transforme en diisoeugénate cristallisé en petites paillettes onctueuses.

Analyse. — Dosage acidimétrique de l'hexaméthylène tétramine en présence de l'hélianthine en opérant comme suit.

On place dans un ballon 1 gramme d'eugénate avec 50 centimètres cubes d'eau distillée. On chauffe au bain-marie quelques

minutes pour dissocier la combinaison et mettre l'hexaméthylène tétramine en solution. On retire du feu. On ajoute quelques gouttes de solution d'hélianthine et l'on verse avec la burette HCl normal jusqu'à virage au rose.

Substance 1 gr.
Trouvé en hexaméthylène tétramine 0,235

En centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^2C^{10}H^{12}O^2$.
25,5	29
	Calculé pour $C^6H^{12}N^2C^{10}H^{12}O^2$.
	46

5. Diisoeugénate d'hexaméthylène tétramine.

On le prépare comme le dieugénate avec de l'alcool à 60° comme solvant et en employant les mêmes proportions.

Le rendement est identique.

Ce composé se présente sous forme de poudre cristalline naturelle soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, fondant vers 165-168°.

Chauffé il perd également l'ammoniaque à l'ébullition pour former un produit résineux.

Analyse — Dosage acidimétrique de l'hexaméthylène tétramine, même procédé que pour le dieugénate :

Substance 1 gr.
Trouvé en hexaméthylène tétramine 0,26

En centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^2C^{10}H^{12}O^2$.
26	29

6. — Digalacolate d'hexaméthylène tétramine.

Décrit par MM. HOFFMANN, LA ROCHE et C^{ie}.

J'ai tenu à répéter la préparation de ce produit par un autre procédé.

Préparation. — Je l'ai obtenu comme les dicrésolates en faisant

réagir à chaud, dans l'alcool à 80°, 2 molécules de gaïacol et une d'hexaméthylène amine. Le rendement est presque théorique.

Propriétés. — Le digaiacolate cristallise en aiguilles très solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, solubles dans l'eau qui les dissocie. Il fond vers 90-95° et se comporte comme les autres composés phénoliques relativement au départ d'ammoniaque sous l'action de la chaleur.

CHAPITRE II

COMBINAISONS DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE

AVEC LES POLYPHÉNOLS ET LES ACIDES PHÉNOLS

Historique. — Dans leur mémoire sur les combinaisons phénoliques d'hexaméthylène tétramine, MM. MOSCHATOS et TOLLENS ont en outre signalé quelques combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les diphénols.

Avec la résorcine la combinaison de formule $C^6H^{12}N^4C^6H^6O^2$ s'obtient en mélangeant une solution concentrée faite avec 3 grammes d'hexaméthylène tétramine et 3 grammes d'eau et une solution de 3 grammes de résorcine dans la même quantité d'eau.

Le produit ainsi obtenu se présente en aiguilles rosées, peu solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther se décomposant vers 190-200°.

La combinaison hydroquinonique de même formule que la précédente et obtenue de la même façon, cristallise en prismes insolubles dans l'eau et l'éther, la température de décomposition n'en est pas indiquée.

Avec la pyrocatechine, la combinaison de formule $C^6H^{12}N^4 2C^6H^4(OH)^2$ se présente en aiguilles brillantes se décomposant sans fondre vers 140°.

MOSCHATOS et TOLLENS n'ont rien obtenu avec l'orcine.

D'après GRISCHKEWITCH TROCHIMOWKY (1), l'hexaméthylène amine réagit en solution aqueuse sur les phénols divalents en donnant des

(1) *Journ. soc. phys. chim. Rus.*, t. XLI, p. 1324.

combinaisons bien cristallisées solubles dans l'eau, dans l'alcool, insolubles dans la ligroïne et l'éther. La combinaison avec la résorcine $C^6H^{12}N^4C^6H^4(OH)^3$ se décompose à 200° ; celle avec la pyrocatéchine $C^6H^{12}N^42C^6H^6O^2$ se décompose à 160° . Il n'est pas mentionné de combinaison avec l'hydroquinone.

Quant aux combinaisons avec les triphénols, MOSCHATOS et TOLLENS signalent une combinaison avec le pyrogallol de formule $C^6H^{12}N^42C^6H^3(OH)^3$ obtenue en mélangeant une solution aqueuse de l'un et de l'autre, et se présentant en paillettes se décomposant vers $160-170^\circ$; avec la phloroglucine, la combinaison peu stable obtenue $C^6H^{12}N^4C^6H^3(OH)^3$ cristallise en aiguilles insolubles dans l'eau et l'éther se décomposant à chaud.

La combinaison de pyrogallol et hexaméthylène amine décrite par GRISCHKEWITCH TROCHIMOWKY de formule $2C^6H^{12}N^43C^6H^6O^3$ soluble dans l'eau et l'alcool nettement cristallisée se décompose vers 145° .

Les combinaisons avec l'acide salicylique et l'acide gallique ont été mentionnées à plusieurs reprises sous les noms de Saliformine Merck, Galloformine. Malgré les recherches, je n'ai pu avoir d'indications bibliographiques exactes sur ces deux corps.

A noter, cependant, une combinaison brevetée par la maison Riedel d'acide sulfosalicylique et d'hexaméthylène tétramine donnant un produit cristallisé bien défini.

Il existe quelques divergences au sujet des propriétés signalées par ces différents auteurs dans les combinaisons de l'hexaméthylène amine avec les diphénols.

C'est ainsi que MOSCHATOS et TOLLENS, à propos de la résorcine et de l'hydroquinone, prétendent que ces deux combinaisons sont peu ou pas solubles dans l'eau, tandis que GRISCHKEWITCH TROCHIMOWKY les donne comme bien solubles.

Avec le pyrogallol, il y désaccord sur la formule. La combinaison de l'hexaméthylène tétramine avec le pyrogallol possède, d'après MOSCHATOS et TOLLENS, la formule $C^6H^{12}N^42C^6H^3(OH)^3$, tandis que GRISCHKEWITCH TROCHIMOWKY lui attribue la composition suivante $2C^6H^{12}N^43C^6H^6O^3$.

J'ai essayé de mettre au point ces quelques questions et j'ai constaté que les résultats de GRISCHKEWITCH étaient exacts.

De plus, j'ai tenté de préparer, comme avec le phénol, c'est-à-dire à la température du bain-marie, des combinaisons répondant au type di- ou triphénate, mais il m'a été impossible

d'obtenir avec les diphénols ou les triphénols des combinaisons stables à la chaleur.

Par conséquent, les seules combinaisons avec les diphénols et les triphénols qui puissent être décrites sont celles qui se forment à froid par mélange de solutions aqueuses ou hydro-alcooliques de la base et du phénol et qui ont été signalées par les auteurs précédents.

J'ai obtenu cependant avec l'orcine en opérant en milieu alcoolique à 60° et à la température du bain-marie une combinaison d'hexaméthylène tétramine orcine, se présentant en aiguilles légèrement rosées, très solubles dans l'eau, mais je n'ai pu, par suite des difficultés actuelles à trouver de l'orcine, établir la composition de cette combinaison.

§ 1. — *Combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les diphénols.*

a) Combinaison avec la résorcine.

$C^6H^{12}N^4C^6H^6O^2$ P.M. 250.

Préparation. — On l'obtient en mélangeant une solution aqueuse au 1/2 de résorcine (12 grammes) et une solution aqueuse au 1/3 d'hexaméthylène tétramine (14 grammes). Le produit cristallise de suite.

Si l'on chauffe au bain-marie ce mélange de solution aqueuse de la base et du phénol, la liqueur devient rouge brunâtre et l'on n'obtient aucune cristallisation.

Propriétés. — Ce composé se présente le plus généralement en tables, quelquefois en aiguilles incolores se teintant légèrement en rose sous l'action de la lumière. Soluble dans dix parties d'eau froide, décomposé par l'eau bouillante, soluble dans l'alcool, ce produit ne fond pas comme la plupart des composés du phénol et de ses homologues, mais, vers 190°, il perd de l'ammoniaque qui se dégage à mesure que l'on chauffe. Il reste alors une masse rougeâtre insoluble dans l'eau et l'alcool, se dissolvant en partie dans les lessives alcalines étendues qu'elle colore en rouge.

Il y a donc un phénomène analogue à ce qui se passe pour le phénol, c'est-à-dire une condensation de formol et résorcine avec perte d'ammoniaque. Ce dégagement d'ammoniaque est également accompagné d'une production de vapeur d'eau.

Analyse. — *Dosage de la résorcine.* — Ce dosage a été effectué par formation de tribromorésorcine comme pour le diphénate.

Mais l'opération cette fois se fait à chaud, car lorsqu'on ajoute à froid de l'hypochlorite dans une solution de résorcine contenant HCl dilué et KBr, il se produit immédiatement une coloration jaune intense et l'on ne peut être fixé sur le terme de la réaction; à chaud, cette coloration jaune disparaît facilement.

Voici comment on opère :

On dissout 1 gramme de résorcine dans 1.000 grammes d'eau distillée. On ajoute HCl dilué, ainsi que la solution de KBr à 25 centimètres cubes de la solution de résorcine. On chauffe au bain-marie ce mélange dans lequel on verse peu à peu la solution d'hypochlorite de Na. La coloration jaune due à la mise en liberté du brome apparaît de suite; mais elle disparaît peu à peu à mesure que l'on ajoute de l'hypochlorite. Lorsque la coloration jaune est devenue très faible, on verse goutte à goutte jusqu'à disparition complète; l'addition de 2 à 3 gouttes d'hypochlorite fait alors réapparaître la coloration légèrement jaunâtre qu'on peut considérer comme le terme de la réaction.

On opère de la même façon avec 1 gramme de résorcinate d'hexaméthylène tétramine.

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,025
Trouvé en résorcine	0,01035
Pour 1 gr., $1 \times 0,01035 \times 40$	0,414

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $C^6H^{12}N^4C^6H^8O^2$.
41,4	44
	Calculé pour $2C^6H^{12}N^43C^6H^8O^2$.
	52,4

b) Combinaison avec l'hydroquinone.



Préparation. — Cette combinaison s'obtient en mélangeant à froid des solutions de la base et du phénol dans les mêmes proportions que pour le résorcinate.

Pour avoir un produit moins altérable il vaut mieux opérer en milieu alcoolique faible, alcool à 40° par exemple. Le rendement est d'ailleurs supérieur et le produit peu coloré.

Propriétés. — Ce composé se présente en petits cristaux rosés très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther. Chauffé, il ne fond pas, mais vers 150-160° il perd de l'ammoniaque pour donner, à une température plus élevée, un produit brun noirâtre insoluble dans les solvants habituels, soluble partiellement dans les alcalis dilués.

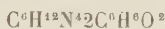
Analyse. — Dosage de l'hydroquinone par le même procédé que pour la résorcine.

Substance dissoute dans 25 cm ³	0,023
Trouvé en hydroquinone.	0,0095
Pour 1 gr., $1 \times 0.0095 \times 40$	0,38

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4\text{C}^6\text{H}^6\text{O}^2$.
38	44
	Calculé pour $2\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^43\text{C}^6\text{H}^6\text{O}^2$.
	52,4

c) Combinaison avec la pyrocatechine.



Cette combinaison est obtenue dans les mêmes conditions que les précédentes.

Propriétés. — Elle se présente en aiguilles solubles dans l'eau et l'alcool. Elle se comporte comme ses isomères sous l'influence de la chaleur. Chauffée vers 160°, elle perd de l'ammoniaque mais elle ne fond pas.

Analyse. — Dosage de la pyrocatechine par le même procédé que pour la résorcine.

Substance dans 25 cm ³	0 ^g 025
Trouvé en pyrocatechine	0,014
Pour 1 gr. $1 \times 0,014 \times 40$	0,56

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour C ⁶ H ¹² N ² 2C ⁶ H ⁶ O ² .
56	61
	Calculé pour C ⁶ H ¹² N ² C ⁶ H ⁶ O ² .
	44

§ 2. — *Combinaisons avec les triphénols.*

Combinaison de l'hexaméthylène tétramine avec le pyrogallol.



Préparation. — Cette combinaison s'obtient en mélangeant à froid une solution concentrée de pyrogallol et une solution concentrée d'hexaméthylène tétramine.

Propriétés. — Elle se présente en petites paillettes vertes, peu solubles dans l'eau froide, décomposables par l'eau bouillante, plus solubles dans l'alcool.

Ce composé ne fond pas, mais vers 140° il dégage abondamment de l'ammoniaque pour laisser après départ des vapeurs ammoniacales, un produit brun caichou insoluble dans l'alcool et l'eau.

Il y a là vraisemblablement une condensation de pyrogallol et formol avec formation d'un résidu charbonneux.

Analyse. — Dosage du pyrogallol par formation de bromopyrogallol par le même procédé que pour la résorcine.

Substance dissoute dans 25 cm ³	0 ^g 025
Trouvé en pyrogallol.	0,0138
Pour 1 gr., $1 \times 0,0138 \times 40$	0,552

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour 2C ⁶ H ¹² N ³ 3C ⁶ H ³ (OH) ³ .
55,2	Formule de Grischkewitch.
	57,4
	Calculé pour C ⁶ H ¹² N ³ 2C ⁶ H ³ (OH) ³ .
	Formule de Moschatos-Tollens.
	64

§ 3. — *Combinaisons avec les acides-phénols.*

a) **Combinaison de l'hexaméthylène tétramine avec l'acide salicylique.**
Salicylate d'hexaméthylène tétramine.

$\text{OHC}^6\text{H}^4\text{CO}^2\text{HC}^6\text{H}^4\text{N}^4$ P.M. 278.

Quand on fait réagir en milieu aqueux l'acide salicylique et l'hexaméthylène amine et évaporant au B. M. la solution aqueuse ainsi obtenue, on perçoit une très forte odeur de formol et le produit recueilli et séché n'est pas un salicylate d'hexaméthylène-tétramine.

En effet, si l'on ajoute à sa solution aqueuse quelques gouttes de soude, on perçoit une odeur ammoniacale bien nette.

D'autre part, en ajoutant à la solution aqueuse quelques gouttes d'acide sulfurique et chauffant il se dégage du formol.

On a donc affaire dans ce cas à un sel double comme le fait s'est déjà produit pour le picrate d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.

Il n'en est plus de même si l'on opère rigoureusement à froid et en milieu alcoolique.

Préparation. — On mélange une solution alcoolique au 1/3 d'acide salicylique (10 gr.) et une solution aqueuse au 1/2 d'hexaméthylène tétramine (10 gr.). On fait évaporer à l'air libre, ou dans le vide, ou à une température moyenne de 25°.

Propriétés. — Ce produit cristallise en fines aiguilles légèrement acides, très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther anhydre.

Traité par la soude, il ne dégage même pas à chaud des vapeurs ammoniacales ; ce n'est donc pas un salicylate double, mais un salicylate d'hexaméthylène tétramine.

Il donne, avec le perchlorure de fer, une coloration violette.

L'eau bouillante le décompose.

Chauffé, il fond vers 70° et dégage à l'ébullition des produits pyridiques comme le fait l'hexaméthylène tétramine.

Analyse. — Dosage pondéral de l'acide salicylique.

L'acide salicylique étant très peu soluble dans l'eau, 1 pour 500,

on précipite l'acide en milieu aqueux, en tenant compte de la liqueur résiduelle que l'on traite par l'éther.

On prend 1 gramme de salicylate d'hexaméthylène tétramine qu'on dissout dans 10 grammes d'eau distillée. On y ajoute 1 gramme HCl concentré qui précipite tout l'acide salicylique et forme avec l'hexaméthylène tétramine un chlorhydrate très soluble. On recueille l'acide salicylique sur un filtre taré. On lave le précipité avec 10 cm³ d'eau et on le sèche à une température de 40-45°. On pèse.

La liqueur résiduelle 15 cm³ est agitée avec quelques centimètres d'éther qui dissout l'acide salicylique. On décante et on laisse évaporer l'éther.

Substance.	1 gr.
Trouvé en acide salicylique	0,47

Soit en centièmes :

Trouvé.	Calculé pour $\text{OHC}^6\text{H}^4\text{CO}^3\text{HC}^6\text{H}^{12}\text{N}^4$.
47	49,9

b) Combinaison avec l'acide gallique.



Une combinaison analogue à celle de l'acide salicylique se produit avec l'acide gallique, mais la température nécessaire pour la formation du sel double ammoniacal est plus élevée, 50° à 60°; au lieu de 40° à 45° pour l'acide salicylique.

Préparation. — Pour obtenir le gallate d'hexaméthylène tétramine, on opère comme pour le salicylate et dans les mêmes conditions.

Caractères. — Le gallate d'hexaméthylène tétramine se présente en petits cristaux blancs, se colorant peu à peu en vert à la lumière, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther anhydre. L'eau bouillante les décompose.

Le gallate se colore en violet par le perchlorure de fer. Chauffé il dégage, comme le salicylate, non pas de l'ammoniaque, mais des produits à odeur pyridique.

Analyse. — Dosage volumétrique de l'acide gallique. Procédé Jean modifié par Boudet ; basé sur la formation d'un dérivé iodé de l'acide gallique et titrage au moyen de l'hyposulfite de soude de l'iode résiduel. 1 gramme d'iode correspond à 0 gr. 467 d'acide gallique.

Substance	1 gr.
Trouvé en acide gallique	0,564
Calculé d'après P. M. 328 et formule $C_7H^3O^5H^2O (CH^3)^6N^2$.	
	0,573
Soit en centièmes 57,3.	Trouvé, 56,4.

DEUXIÈME PARTIE

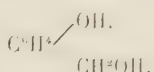
PRODUITS DE CONDENSATION SÈCHE

DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE AVEC LES PHÉNOLS

Historique. — Nombreux ont été les moyens imaginés pour opérer la condensation du phénol et du formol.

Il y a dans toutes ces opérations à considérer la condensation à froid pour la préparation des alcools phénols des méthylols-phénols, et la condensation à chaud pour la préparation de produits résineux amorphes.

Je n'insisterai pas sur la condensation à froid du phénol et du formol, condensation opérée au moyen des alcalis : potasse, soude, des oxydes de zinc ou de cuivre, de la poudre de zinc, etc. donnant, suivant l'agent employé, des dérivés ortho ou para ou un mélange de ces deux dérivés. C'est donc une opération d'addition pure et simple qui s'effectue sans élimination d'eau.



Plusieurs maisons allemandes, entre autres la maison Bayer, ont effectué plusieurs synthèses d'alcools-phénols, l'alcool O méthoxybenzylique et paraméthoxybenzylique.

D'autres condensations ont été opérées en employant comme agents de condensation des acides dilués surtout avec les polyphénols.

Ce sont ces mêmes agents de condensation qui ont été employés avec quelques variantes dans les nombreux brevets pris pour la fabrication des résines-laques artificielles.

Une indication du résultat de ces condensations en présence d'agents énergiques tels que acides chlorhydrique ou sulfurique concentrés avait été donnée par M. Trillat, qui en concluait que les produits de condensation obtenus par ces agents violents étaient des produits résineux amorphes, insolubles dans tous les réactifs et dont quelques-uns présentaient l'apparence de la cellulose (1).

Je ne m'attarderai pas à faire la littérature de cette vaste question de la condensation à chaud du phénol et du formol ayant pour but l'obtention d'un produit résineux fusible ou infusible suivant le mode opératoire.

Je veux simplement mentionner les deux types de résines obtenues par les différents auteurs et indiquer sommairement le principe des brevets employés jusqu'alors, afin d'établir une comparaison avec le procédé à sec que je décrirai.

1^o Résines infusibles, insolubles, très dures, appelées : Bakelite C. Ces résines sont obtenues de deux façons : *a*, en faisant réagir le formol sur le phénol à chaud en présence d'acides ou mieux d'alcalis (Sarason, Bækeland); *b*, en utilisant l'action du paraforme ou de tout autre dérivé du formol, même de l'hexaméthylène tétramine, sur les salirétines à une température assez élevée. Dans les deux cas, il faut pour obtenir le Bakelite infusible employer un excès de formol par rapport au phénol. A propos de l'emploi de l'hexaméthylène tétramine comme agent formolateur, je citerai le brevet KNOLL (2) où il est question de remplacer les acides comme agents de condensation par des sels neutres ou acides ou à réaction alcaline.

Un des auteurs, LEBACH, mentionne que l'on peut faire réagir, le phénol, le formol et l'ammoniaque en quantité telle qu'il y ait formation de triphénate d'hexaméthylène tétramine en présence d'une certaine quantité d'eau. Ce mélange chauffé dégage d'abondantes vapeurs ammoniacales et l'on obtient un produit résineux infusible très poreux.

2^o Résines fusibles et solubles : salirétines succédanées des gommes laques appelées par les auteurs : Novolak, résine phénique.

Elles sont des produits de déshydratation des alcools-phénols.

(1) *Dict. Wurtz*, 2^e sup. art. Formol.

(2) KNOLL et C^{ie} : Brevet belge 204.844, 1907. — Voir Bækeland, *Moniteur scientifique*, 1912.

Ces résines sont obtenues directement par action à chaud du formol sur le phénol en présence d'un acide en ayant soin d'employer un excès de phénol (BLUMER, De LAIRE), afin d'éviter la formation des quantités plus ou moins considérables de produits infusibles et insolubles.

On peut, par action continue de la chaleur, c'est-à-dire en chassant l'excès de phénol, obtenir des salirétines polymérisées qui sont des substances presque insolubles, fusibles à haute température, mais moins dures que le Bakelite C.

Il s'ensuit donc que, suivant que le phénol se trouve en excès ou non par rapport au formol, on obtient des produits bien différents.

Dans l'étude de la condensation à sec des phénols et de l'hexaméthylène tétramine, j'ai opéré de façon qu'il n'y ait ni excès de formaldéhyde ni excès de phénol en me basant sur cette réaction type : deux molécules de phénol s'unissent à 1 radical méthylénique avec élimination de deux molécules d'eau pour constituer un produit de formule $\text{CH}^2(\text{C}^6\text{H}^4)^2\text{O}$.

§ 1. — *Condensation sèche de l'hexaméthylène tétramine avec l'acide phénique.*

a) **Mode opératoire.** — On ne fait intervenir ici aucun agent de condensation. La réaction s'opère au moyen d'un générateur de formol qui est l'hexaméthylène tétramine sans addition d'aucun solvant. J'ai indiqué dans la première partie de ce mémoire que la distillation du diphénate donnait naissance à un produit résineux mêlé de charbon; j'ai donné également une formule de réaction du dégagement ammoniacal qui se produit dans cette distillation.

La condensation du formol et du phénol au moyen de l'hexaméthylène tétramine a été basée sur cette constatation.

Puisque l'hexaméthylène tétramine peut régénérer six molécules d'aldéhyde formique et puisqu'une molécule d'aldéhyde s'unit à deux molécules de phénol, il sera nécessaire pour obtenir la réaction de condensation d'employer douze molécules de phénol pour une d'hexaméthylène tétramine.

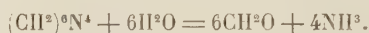
Les 6 CH^2 formeront six molécules de produit et les 4 N seront transformés en 4 NH^3 .

Voyons l'interprétation de cette réaction.

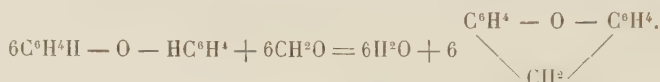
Le phénol et l'hexaméthylène tétramine sont chauffés à sec. Il

se produit alors un phénomène de déshydratation donnant naissance à de l'oxyde de phényle $C^6H^5 - O - C^6H^5 + H^2O$. Comme il y a douze molécules de phénol, il y a production de 6 H^2O .

Ces 6 H^2O vont régénérer par hydrolyse six molécules d'aldéhyde formique d'après l'équation :

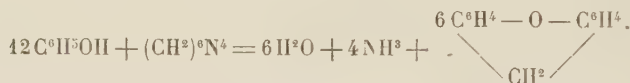


Alors intervient, semble-t-il, l'action de CH^2O qui s'unit à l'oxyde de phényle avec élimination d'une molécule d'eau.



CH^2 se fixant au carbone pour saturer ses 2 valences.

La réaction peut donc s'écrire en résumé :



Il y a donc comme produit de dégagement de la vapeur d'eau et de l'ammoniaque. Le terme de la réaction est indiqué par la cessation du dégagement d'ammoniaque et l'on obtient pratiquement un rendement en résine voisin du rendement théorique. L'opération consiste à faire fondre à une douce chaleur 1 kil. 300 de phénol, auquel on ajoute 140 grammes d'hexaméthylène tétramine. Quand le mélange est devenu homogène, on le chauffe avec précaution à une température moyenne de 180-190°, jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'ammoniaque.

b) Produit de cette réaction. — Résine artificielle. — Propriétés. — La résine ainsi obtenue se présente en morceaux durs, transparents, de couleur jaune ambré ressemblant au copal; insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool à froid, plus soluble à chaud, soluble dans l'éther et l'essence de térébenthine, très facilement soluble dans un mélange de six parties d'alcool à 90°, deux parties d'éther, deux parties d'essence de térébenthine. Dans ce mélange, on solubilise facilement à froid 25 p. 100 de copal artificiel.

Cette résine fond vers 85-90°.

L'acide azotique l'attaque peu à froid, très vivement à chaud

pour former des produits nitrés avec un résidu brun noirâtre, résineux également.

L'acide chlorhydrique, même à chaud, n'a pas d'action sensible sur elle. Par contre, l'acide sulfurique à chaud l'attaque en donnant une solution rouge brun avec dégagement gazeux.

Les alcalis à chaud la solubilisent sans modification en donnant une solution ambrée. Les alcalis dilués, même au 1/100, la solubilisent également. L'ensemble de ces propriétés permet d'établir une analogie avec les résines d'origine végétale qui, elles aussi, sont des produits ternaires ne contenant que très peu d'oxygène.

Les travaux de TSCHIRCH sur les résitannols montrent, d'autre part, qu'il convient de les placer dans la série aromatique comme composés phénoliques.

§ 2. — *Condensation avec les autres phénols :*

Crésols même polyphénols ; résorcine et pyrogallol.

Cette condensation, obtenue comme il vient d'être dit, ne s'applique pas seulement au phénol, mais aux autres monophénols : crésols, gaïacol, eugénol et isoeugénol.

Avec l'ortho-crésol, on obtient, en employant les mêmes proportions que pour le phénol et en opérant dans les mêmes conditions, une résine ambrée. Avec le méta-crésol, on a le même produit se présentant en morceaux transparents, fondant vers 80-90° et soluble dans les mêmes réactifs que la résine du phénol.

Avec l'eugénol et l'isoeugénol, on obtient une résine de couleur rouge dont le point de fusion est voisin des précédentes résines.

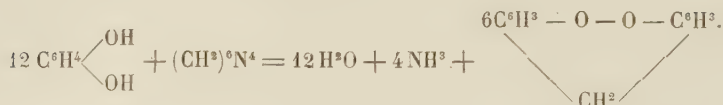
Les naphthols sont réfractaires à cette condensation.

Quant aux diphénols et aux triphénols, ils donnent, pour la plupart, des produits résineux.

Avec la résorcine, en opérant à sec et en employant douze molécules de résorcine pour une d'hexaméthylène tétramine, on constate qu'avec l'ammoniaque distille une assez forte proportion d'eau.

Si on mesure exactement le volume du distillat, comparativement à celui fourni par la condensation avec le phénol, on constate que le volume est presque le double.

La formule de réaction serait, semble-t-il, celle-ci :



Cette résine, transparente, de couleur rouge brun, de consistance semi-dure, fond vers 70-80°.

On obtient avec l'hydroquinone un produit analogue.

Le pyrogallol se comporte de la même façon, en employant les mêmes proportions.

Il m'a paru intéressant d'étudier la condensation possible avec le tanin.

La condensation ne s'effectue pas même à haute température. On n'obtient pas de dégagement d'ammoniaque.

Un peu de tanin se combine à l'hexaméthylène amine pour former un tannate, mais là se borne la réaction.

Il s'ensuit donc que la condensation du formol avec les phénols, soit monovalents, soit polyvalents, s'effectue toujours à sec et à chaud au moyen de l'hexaméthylène tétramine, sans l'aide d'aucun agent de condensation.

Cette condensation est toujours accompagnée d'un dégagement d'ammoniaque et d'eau, et donne comme résultat de la réaction un produit résineux de consistance dure avec les monophénols, semi-dure avec les polyphénols.

CONCLUSIONS

1° L'hexaméthylène tétramine réagit sur l'acide phénique en donnant, suivant que l'on opère en milieu aqueux à chaud ou à froid, du di- ou du triphénate d'hexaméthylène tétramine.

Le diphénate qui se forme par refroidissement après chauffage à la température du bain-marie est le composé le plus stable: en effet, la recristallisation à chaud du triphénate donne un produit à deux molécules de phénol.

Ce diphénate cristallise en longues aiguilles brillantes un peu plus solubles dans l'eau que les courtes aiguilles soyeuses du triphénate d'hexaméthylène tétramine déjà décrit par MOSCHATO et TOLLENS.

2° Les dérivés chlorés et nitrés du phénol peuvent également donner avec l'hexaméthylène tétramine des combinaisons à deux molécules de phénol pour une de base.

3° Il en est de même des crésols, qui, en milieu alcoolique seulement, fournissent à chaud des dicrésolates cristallisés que l'eau dissocie.

4° Les naphols, l'eugénol, l'isoeugénol et le garacol, en milieu alcoolique, se comportent comme les crésols en donnant chacun des composés cristallisés à deux molécules de phénol pour une de base.

5° Les combinaisons de l'hexaméthylène tétramine avec les polyphénols forment des produits bien définis, mais correspondant moins régulièrement à la double basicité de l'hexaméthylène tétramine.

6° Les acides phénols ne fournissent pas avec l'hexaméthylène tétramine, ainsi que le font les mono-phénols et les polyphénols, des composés à plusieurs molécules de phénol; mais suivant les conditions opératoires ils donnent par leur fonction acide des sels

simples ou doubles : par exemple avec l'acide salicylique on n'obtient qu'un salicylate simple d'hexaméthylène tétramine; mais on peut, en présence d'ammoniaque, obtenir un salicylate double d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine; c'est même ce dernier sel qui se forme directement à chaud lorsqu'on fait réagir en milieu aqueux l'acide salicylique sur l'hexaméthylène tétramine seule, la formation d'ammoniaque dans ce cas résultant de la décomposition d'une partie de la base en ammoniaque et aldéhyde formique.

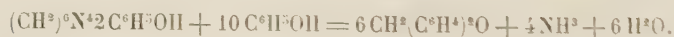
7° Les phénolates d'hexaméthylène tétramine par chauffage vers 170-180°, sans solvant, donnent lieu à une condensation entre chaque groupement méthylénique et deux molécules de phénol, en même temps qu'il y a mise en liberté d'ammoniaque.

L'affinité du phénol pour le formol est donc suffisante pour dissocier l'hexaméthylène tétramine qui jusqu'ici ne s'était montrée hydrolysable que par les acides à chaud.

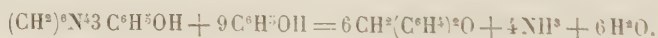
Comme il n'existe dans les phénolates d'hexaméthylène tétramine qu'un nombre insuffisant de molécules de phénol, la condensation méthylénique n'est totale que si l'on ajoute la quantité complémentaire de phénol.

La réaction peut alors être formulée :

1° Avec le diphénate :



2° Avec le triphénate :



Pour obtenir ce produit de condensation, au lieu de chauffer les phénolates d'hexaméthylène tétramine avec le phénol, on peut se borner à chauffer l'hexaméthylène tétramine avec la quantité théorique de phénol toujours sans emploi d'aucun solvant.



Les produits de condensation ainsi obtenus constituent des résines analogues au copal, ils sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants ordinaires des résines.

Ces résines artificielles paraissent identiques aux produits bien connus obtenus par condensation à chaud du formol et du

phénol en milieu aqueux acide et qu'on appelle les salirétines, mais elles diffèrent totalement des produits infusibles résultant de la condensation à chaud du formol et du phénol en milieu généralement alcalin désignés sous le nom de Bakélite.

Avec les homologues immédiats du phénol, notamment les crésols, la condensation a lieu comme avec l'acide phénique en donnant des résines sensiblement identiques.

Avec les polyphénols, la condensation ne paraît pas s'effectuer aussi régulièrement.

8° Dans le présent-travail, j'ai décrit les nouveaux dérivés suivants :

- Le diphénate d'hexaméthylène tétramine.
- Le picrate d'ammonium et d'hexaméthylène tétramine.
- Le diparachlorophénate d'hexaméthylène tétramine.
- Le diorthocrésolate d'hexaméthylène tétramine.
- Le dimetacrésolate d'hexaméthylène tétramine.
- Le diparacrésolate d'hexaméthylène tétramine.
- Le dinaphtolate α -d'hexaméthylène tétramine.
- Le dinaphtolate β -d'hexaméthylène tétramine.
- Le dieugénate d'hexaméthylène tétramine.
- Le diisoeugénate d'hexaméthylène tétramine.
- Les salicylates simples et doubles d'hexaméthylène tétramine.
- Les gallates simples et doubles d'hexaméthylène tétramine.

